

FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

Año VIII N° 1

www.irennorte.gob.pe

Abril del 2024

COMITÉ DE FARMACOVIGILANCIA

Presidenta: Q.F. Rosa M. Rea Vásquez
Secretaria: Q.F. Kelly Ibañez Vega
Miembro: Q.F. Carlos Ramírez Ramos
Miembro: Dra. Erika Guanilo Armas
Miembro: Dr. Víctor Álvarez Díaz
Miembro: Dra. Ruby Valladolid García
Miembro: Dra. María A. Pérez Romero
Miembro: Lic. Enf. Evelyn Villarroel Cruzado
Miembro: Lic. Enf. Ruth Zamora Cañote

CONTENIDOS

- 1 Editorial
- 2 Reacciones en la piel por la terapia dirigida.
- 3 Perfil de seguridad de los anticuerpos monoclonales.
- 4 Toxicidad pulmonar asociada a oxaliplatino.
- 5 Estrategias farmacológicas durante la secuencia de intubación rápida en el Servicio de Emergencia.
- 6 Estadísticas de las notificaciones de farmacovigilancia y tecnovigilancia realizadas por los profesionales de salud de IREN NORTE en el año 2023.

No dude en contactarse con nosotros si tiene alguna inquietud, sugerencia o requiere mayor información

Correo electrónico :
fvc.irennorte@gmail.com



EDITORIAL

FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA

En la presente edición del boletín incluimos información sobre las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y de incidentes adversos a dispositivos médicos, enviados por los profesionales de la salud (Farmacovigilancia pasiva) y los identificados a través del Seguimiento Farmacoterapéutico (Farmacovigilancia activa), durante el año 2023. Damos a conocer datos demográficos de importancia, descripciones y aspectos clínicos causados por los medicamentos y/o dispositivos usados durante este periodo en la institución.

La Farmacovigilancia tiene entre sus actividades regulares la identificación y cuantificación del riesgo y sus factores asociados, por medio de observación clínica y notificación de sospechas de reacciones adversas, siendo este método reconocido como el más rápido y eficaz para la generación de alertas, señales o hipótesis de causalidad. Por otro lado, la Tecnovigilancia es el conjunto de actividades que tienen por objeto la identificación, recolección, evaluación, gestión y divulgación de eventos o incidentes adversos consecuencia del uso de dispositivos médicos de uso humano; así como, la identificación de los factores de riesgo asociados a éstos, para prevenir su aparición y minimizar sus riesgos.

Seguimos trabajando, en conjunto con los integrantes del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia a nivel nacional, vigilando la seguridad de los productos farmacéuticos y dispositivos médicos, lo cual permitirá el uso seguro de estos productos por parte de nuestra población.

Q.F. ROSA MARÍA REA VÁSQUEZ

**Presidenta del Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia
IREN NORTE**

REACCIONES EN LA PIEL POR LA TERAPIA DIRIGIDA

Kelly Ibañez Vega

Química Farmacéutica, asistente del Departamento de Farmacia del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte

Fármacos que atacan al EGFR.

Este tipo frecuente de terapia dirigida se centra en una molécula conocida como receptor del factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor receptor, EGFR). El EGFR estimula el crecimiento de las células cancerosas. También desempeña un papel en el crecimiento normal de la piel, el pelo y las uñas. Las células normales de la piel también tienen mucho EGFR, por lo que los medicamentos que tienen como objetivo o bloquean el EGFR también pueden afectar las células de la piel. Estos inhibidores apagan la señal para que las células de la piel crezcan normalmente y dificultan que retengan la humedad.

Los siguientes medicamentos de terapia dirigida pueden provocar problemas relacionados con la piel: Afatinib (Gilotrif), cetuximab (Erbix), erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa), osimertinib (Tagrisso) y panitumumab (Vectibix).

Problemas en la piel

Muchos medicamentos de terapia dirigida causan una erupción cutánea (sarpullido) u otros cambios en la piel. Estos problemas de la piel generalmente surgen lentamente durante días o semanas después de que comience el tratamiento. No son signos de alergia a los medicamentos.

Por el contrario, las reacciones alérgicas son diferentes porque tienden a comenzar repentinamente, por lo general en cuestión de minutos a horas después de tomar el medicamento. Pueden incluir urticaria (ronchas elevadas en la piel que a menudo desaparecen en un día más o menos) y picazón intensa. Una reacción alérgica a menudo incluye otros síntomas graves como dificultad para respirar, mareos, opresión en la garganta o el pecho, o hinchazón de los labios o la lengua.

¿A qué alteraciones de la piel se debe prestar atención?

Sensaciones extrañas en la piel: la piel puede comenzar a sentirse como si estuviera quemada por el sol, antes de que aparezca cualquier enrojecimiento o erupción cutánea. Aunque no se vea diferente, la sensación puede ser perturbadora. Se puede notar este cambio en la cara tan pronto como la primera semana de tratamiento.

Fotosensibilidad: es probable que la piel se vuelva mucho más sensible a la luz y que se afecte más fácilmente por los rayos UV durante el tratamiento. Puede quemarse muy fácilmente y ampollarse, incluso después de muy poca exposición solar o exposición al sol que entra a través de las ventanas.

Erupciones cutáneas: es el cambio en la piel más común causado por los medicamentos de terapia dirigida. El riesgo de una erupción cutánea (sarpullido) y la gravedad de esta depende del tipo y la dosis del medicamento. En la mayoría de las personas, la erupción cutánea es leve. Con frecuencia, se asemeja al acné y aparece en el cuero cabelludo, rostro, cuello, pecho, y parte superior de la espalda. En casos graves puede afectar otras partes del cuerpo.

La erupción cutánea con mayor frecuencia comienza como enrojecimiento e hinchazón de la piel. A menudo empeora dentro de las primeras semanas de tratamiento. Aproximadamente tras un mes de tratamiento, generalmente la piel se vuelve costrosa, muy seca y roja. En las semanas posteriores, a menudo aparecen manchas rojas redondas, planas o elevadas y granos con pus en el centro. En algunas personas esto puede ocasionar infecciones de la piel. La erupción puede causar picor o ardor, y dolor. La erupción cutánea puede mejorar por sí sola o permanecer aproximadamente igual durante el resto del tratamiento, pero debe desaparecer por completo alrededor de un mes después de que se suspenda el tratamiento.

Piel seca: es un efecto secundario muy común que causan muchos medicamentos de terapia dirigida. Puede comenzar en las primeras semanas, pero casi todas las personas que reciben terapia dirigida presentan piel seca después de 6 meses de tratamiento. La piel puede volverse muy seca, quebradiza, escamosa, picar e incluso puede abrirse, especialmente en las manos y los pies. El agrietamiento de la piel puede ocurrir por sí solo, pero tiende a empeorar cuando también hay una erupción cutánea.

Picazón: muchos cambios en la piel, como el sarpullido o la resequedad, pueden causar picazón (comezón).

Cutículas enrojecidas y doloridas (las áreas alrededor de las uñas): algunos medicamentos de terapia dirigida pueden causar llagas hinchadas, rojas y dolorosas alrededor de las uñas de las manos y las uñas de los pies. (Esto puede parecerse mucho a una infección o a una uña encarnada.) Esto le sucede con mayor frecuencia a los dedos grandes de los pies y a los pulgares. Estas úlceras pueden infectarse. Las uñas también pueden volverse quebradizas y crecer más lentamente.

Eritrodisestesia palmoplantar (también conocido como síndrome de manos y pies o HFS): se ha vinculado con muchos medicamentos para el tratamiento del cáncer, incluidas algunas terapias dirigidas. La causa de este síndrome no se conoce con certeza. Puede relacionarse con daños en los vasos sanguíneos diminutos de las manos y los pies, o con los propios medicamentos que se filtran fuera de los vasos sanguíneos y causan daños.

PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

Carlos Alberto Ramírez Ramos

Químico Farmacéutico asistente del Dpto. de Farmacia del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas.

INTRODUCCIÓN:

Los anticuerpos monoclonales (AcMo) han emergido como agentes terapéuticos efectivos para un gran número de enfermedades en humanos y se han convertido en uno de los grupos de medicamentos más autorizados en la última década para el tratamiento del cáncer.

Los anticuerpos monoclonales

son inmunoglobulinas diseñadas específicamente para actuar frente a dianas concretas, de forma que su administración interrumpa un proceso patogénico concreto, estimule una acción celular determinada o desvíe un mecanismo celular hacia una vía de interés. Su producción fue establecida por Georges Köhler y César Milstein en 1975¹, mediante la generación de una línea celular estable, secretora de un isotipo determinado de inmunoglobulina contra un antígeno específico, fruto de la fusión de dos células diferentes por medios físicos y químicos (polietilenglicol-centrifugación). El objetivo es producir un hibridoma^{2,3}, esto es, una inmunoglobulina producida en una célula inmortal que se obtiene de la unión de un linfocito B previamente inmunizado contra el antígeno de interés y una célula tumoral de mieloma no secretora de anticuerpos con déficit de la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa (HGPRT), lo que la convierte en inmortal.

Desde la incorporación del primer AcMo para tratar el rechazo primario de trasplantes, se observó que generaba una grave reacción de hipersensibilidad⁴, por lo que se han desarrollado técnicas para minimizar este efecto. En 1985 se generaron los primeros AcMo humanos, mediante tecnología de ADN recombinante, en los cuales los genes que codifican la región variable de las Ig del ratón se unen con genes que codifican la región constante humana, para luego insertarse en la célula del mieloma, donde se producirán nuevas moléculas de Ac con una parte humana y una de ratón (fracción Fab), son los AcMo quiméricos, que son menos inmunogénicos que los AcMo de ratón, pero su poder para producir Ac es menor. En 1986 se incorporó la técnica de humanización de anticuerpos con el objetivo de minimizar los componentes del anticuerpo de ratón, generadores de la respuesta inmune. La producción de AcMo humanizados se realiza a través de la ingeniería de proteínas⁵, de forma que durante este proceso se transfiere los CDR provenientes de la Ig del ratón a la región variable de las cadenas pesadas o variable de la Ig humana. Aunque la humanización de AcMo ha minimizado la respuesta anti-anti-AcMo, todavía se comunican hasta un 9% de respuestas anafilácticas.⁶

La sensibilidad dolorosa, el hormigueo o el entumecimiento en las manos y los pies son los primeros síntomas del HFS. Luego, las palmas de las manos y las plantas de los pies se enrojecen y se hinchan. El enrojecimiento se parece a una quemadura de sol y se puede ampollar. En casos graves, las ampollas pueden abrirse y ulcerarse. La piel afectada también puede reseca, despellejarse y agrietarse. El HFS puede causar dolor y puede afectar la capacidad para caminar y hacer las actividades cotidianas.

Cambios en el crecimiento del cabello: algunos medicamentos de terapia dirigida pueden provocar que el cabello se vuelva delgado, seco y quebradizo, o incluso rizado. El uso a largo plazo de estos medicamentos puede ocasionar parches de calvicie o pérdida completa del cabello. El vello facial en los hombres y las mujeres puede crecer más rápido de lo habitual, incluyendo cejas y pestañas más largas, gruesas y rizadas que pueden necesitar ser recortadas. Pero en algunos hombres, el crecimiento del vello facial se desacelera. Las cejas también pueden volverse más finas. Estos cambios generalmente no ocurren de inmediato, pero es posible que los note más tarde a medida que el tratamiento continúa.

Algunas personas notan úlceras en el cuero cabelludo y en otras áreas con pelo. Las cicatrices causadas por estas úlceras pueden impedir que el cabello vuelva a crecer después del tratamiento.

Cambios en el color del cabello o de la piel: durante el tratamiento, algunos medicamentos de terapia dirigida pueden cambiar el color de la piel o el cabello a un color amarillento. En algunas personas, el cabello y/o la piel se oscurece. Esto tiende a desaparecer una vez que finaliza el tratamiento.

Cambios en o alrededor de los ojos: los ojos pueden arder, y secarse o enrojecerse. En algunas personas, los párpados se enrojen, se hinchan, y se vuelven sensibles, y las pestañas pueden volverse costrosas. A veces, los párpados pueden volverse hacia adentro o hacia afuera. Los párpados deformados o la sequedad prolongada pueden dañar la parte externa del ojo (la córnea).

Bibliografía:

- 1.C.H. Chen, H.S. Yu, S. Yu. Cutaneous adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Oncol*, 18 (2022), pp. 2871-2886
- 2.Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautrier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*, 6(2003), pp. 491-500
- 3.Hammond-Thelin LA. Cutaneous reactions related to systemic immunomodulators and targeted therapeutics. *Dermatol Clin*, 26 (2000), pp. 121-59
- 4.Leal Canosa L. et al. Efectos secundarios cutáneos de los fármacos antineoplásicos (II): inhibidores de cinasas y anticuerpos monoclonales. *Elsevier*, 8(2019), pp. 427-439.

Por lo tanto, según el nivel de pureza de la inmunoglobulina, ésta puede ser completamente murina (terminación en «o», ejemplo muromonab); quimérica, donde toda la inmunoglobulina es humana, salvo la región variable que es murina (terminación en «xi», ejemplo el rituximab); humanizada, donde toda la inmunoglobulina es humana salvo la región complementaria variable que sigue siendo murina (terminación en «zu», ejemplo el natalizumab); y completamente humana (terminación en «u», ejemplo adalimumab). Los efectos secundarios esperables serán pues de dos tipos: los derivados de la acción del anticuerpo como infecciones oportunistas por inmunosupresión y los derivados de la administración de una proteína como es la aparición de una reacción anafiláctica (tabla 1).

Tabla 1. Efectos secundarios generales de los AcMo

1. Reacción a la infusión:
a) Síndrome de liberación de citocinas/reacción aguda a la infusión
b) Reacción alérgica/hipersensibilidad
2. Efectos secundarios por la alteración del sistema inmune:
a) Infecciones comunes
b) Infecciones oportunistas
c) Desarrollo de tumores
d) Desarrollo de respuestas inmunológicas paradójicas:
- Púrpura trombótica idiopática
- Tiroiditis autoinmune
- Síndrome esclerosis múltiple
3. Desarrollo de Ac neutralizantes frente a AcMo (AcN)
4. Otros efectos secundarios
a) Anemia hemolítica inducida por alemtuzumab
b) Síndrome de reacción grave frente a fármacos (DRESS) con hipereosinofilia en casos de pacientes tratados con daclizumab ⁷

DESARROLLO:

Los AcMo son un grupo terapéutico que cada día amplía sus indicaciones. Las características propias de los pacientes susceptibles de ser tratados, unido al efecto y composición de estos fármacos, hace que nos enfrentemos a una amplia variedad de efectos secundarios que abarcan desde las reacciones anafilácticas al desarrollo de tumores. Por lo que antes de iniciar el tratamiento se deberá tener en cuenta los siguientes factores: inmunosupresión previa recibida; historia previa de infecciones con especial atención a las infecciones de la familia herpes virus (zoster o simple), así como al estado inmunológico respecto al virus de la hepatitis B y C; historia de tumores, y posibles alteraciones inmunológicas previas como tiroiditis. De forma general se recomienda realizar un test de Mantoux, serología para el virus B y C, un estudio de las poblaciones linfocitarias (CD4 y CD8), así como una analítica completa.

En cuanto a la aparición de efectos secundarios, estos los podemos clasificar en: reacciones que ocurren durante la infusión o inmediatamente después; infecciones, tanto adquiridas en la comunidad como oportunistas; reactivación o desarrollo de fenómenos autoinmunes, incluyendo la producción de anticuerpos neutralizantes, y aparición de neoplasias.

Finalmente, durante el tratamiento con AcMo y tras su retirada, nos enfrentamos fundamentalmente a dos problemas: la vacunación durante el tratamiento y la posible reactivación del proceso tratado.

CONCLUSIONES:

Los AcMo son un grupo de fármacos muy eficaces, pero no exentos de efectos secundarios que pueden ser muy graves. Desde un punto de vista práctico se debe seleccionar de forma adecuada a los pacientes, estos tratamientos deben ser aplicados en hospital de día por personal entrenado y contar con una infraestructura que permita atender una parada cardiorrespiratoria. En caso del natalizumab se recomienda una vigilancia hasta una hora después de haberse administrado el tratamiento. Es conveniente que cada unidad o consulta disponga de protocolos de inicio y seguimiento adecuados para cada AcMo que se utilice.

Finalmente, aunque las reacciones adversas graves existen: 10% de reacciones a la infusión con rituximab; 22% de reacciones autoinmunes con alemtuzumab; o riesgo de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (1,5 por mil) con natalizumab. Con las medidas de gestión de riesgos que se han puesto en marcha, tanto en la Unión Europea como en Estados Unidos, hace que sean medicamentos con un perfil de seguridad muy alto unido a la eficacia probada de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.G. Köhler, C. Milstein. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 256 (1975), pp. 495-497. Medline
- 2.K. Strebhardt, A. Ullrich. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nature Rev Cancer*, 8 (2008), pp. 473-480
- 3.N. Lonberg. Human antibodies from transgenic animals. *Nature Biotech*, 23 (2005), pp. 1117-1125
- 4.T.A. Waldmann. Immunotherapy: past, present and future. *Nature Med*, 9 (2003), pp. 269-277. <http://dx.doi.org/10.1038/nm0303-269>. Medline
- 5.M.A. Bakr. Induction therapy. *Exp Clin Transplant*, 3 (2005), pp. 320-328. Medline
- 6.J.M. Reichert, C.J. Rosensweig, L.B. Faden, M.C. Dewitz. Monoclonal antibody successes in the clinic. *Nature Biotech*, 23 (2005), pp. 1073-1078
- 7.D. Wynn, M. Kaufman, X. Montalban, T. Vollmer, J. Simon, J. Elkins, et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol*, 9 (2010), pp. 381-390. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70033-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70033-8). Medline

TOXICIDAD PULMONAR ASOCIADA A OXALIPLATINO

MC. Erika Guanilo Armas.

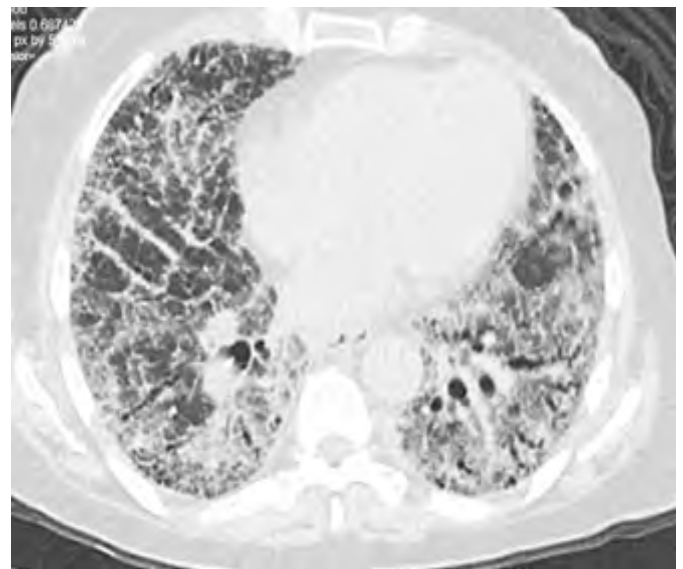
Médico Oncóloga del Servicio de Medicina Oncológica de Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte

Caso clínico:

Paciente mujer de 68 años con iniciales L.Z.G, natural y procedente de Trujillo, con antecedente oncologico familiar de hermana fallecida con Cáncer de mama y sobrino fallecido con Cáncer renal. Tiene como antecedente patológico personal de Fibrosis pulmonar, niega DM, HTA. Vacunación para el COVID x 4 dosis. Ingresa a la institución en Febrero del año 2021 refiriendo como molestia principal rectorragia. A su ingreso presenta Hb: 6gr/dl, recibiendo soporte transfusional, se le realiza Colonoscopia: colon ascendente proximal gran lesión proliferativa que obstruye el 90% de la luz intestinal. AP: ADENOCARCINOMA MODERADAMENTE DIFERENCIADO. Estudios de extensión de enfermedad TAC TAP (Marzo 2021): no signos de secundarismo ganglionar pulmonar ni hepático, solo leve engrosamiento intersticial en ambos lóbulos pulmonares asociados a bronquiectasias. En Abril es sometida a Hemicolecotomía derecha + anastomosis ileotransversa. AP: ADENOCARCINOMA MODERADAMENTE DIFERENCIADO, GANGLIOS 1/30, BORDES QUIRURGICOS LIBRES DE NEOPLASIA. Siendo catalogada como CA DE COLON DERECHO EC IIIB (pT4aN1M0). Recibió Quimioterapia adyuvante esquema FOLFOX 4 por 6 cursos hasta el 20/09/21 con regular tolerancia por cursar con neutropenia grado 2. El 02 de Octubre del 2021 ingresa por emergencia por cursar con cuadro de insuficiencia respiratoria progresiva que inició 1 semana después del último curso de quimioterapia, por lo cual se plantea como problema de salud: Probable progresión de la enfermedad a nivel pulmonar.

Al examen físico positivo: Tórax: Murmullo vesicular levemente disminuidos en bases de ACP, y crepitantes difusos en bases, taquipneica.

- TAC Tórax (octubre 2021): marcado engrosamiento bilateral a predominio de ambos lóbulos inferiores que en comparación a tomografías previa han aumentado considerablemente.
- Fibrobroncoscopia sin anomalías macroscópicas y lavadobronquio alveolar sin alteraciones en la celularidad.
- Cultivos repetidamente negativos. Virus H1N1 negativo.

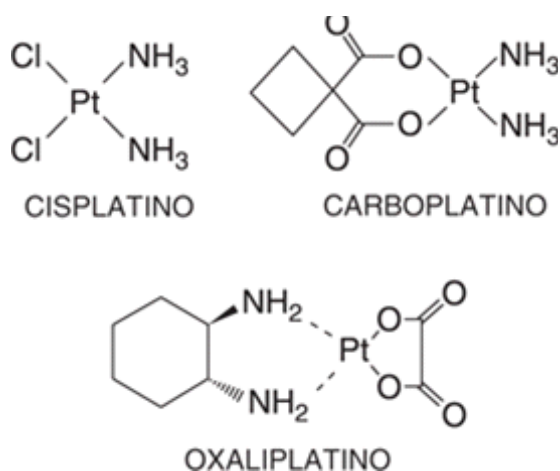


Tpo muestra	Ante	Actu	Post	Ante	Actu	Post
7	14	14	16	16	16	16
POJ II	0%	0%	10%	10%	10%	10%
Valores de Clases en Sangre						
pH	7.372	7.394	7.415	7.405	7.432	7.450
pCO ₂	54.6	50.5	48.9	48.9	42.8	35.0
pO ₂	72.8	72.2	79.1	59.0	56.0	83.0
Valores de Electrolitos						
Na ⁺	135	139	140	139	136	136
K ⁺	3.6	3.6	3.4	3.6	3.4	3.5
Cl ⁻	105	106	106	105	103	98
Ca ²⁺	1.20	1.19	1.17	1.15	1.16	1.15
Valores de Oximetría						
sHb	12.5	12.6	13.4	14.4	14.4	13.8
sO ₂	87.8	92.2	94.7	87.7	86.6	95.0
FOHb	0.9	0.6	0.9	1.0	0.9	0.5
FIHb	12.2	7.7	5.2	12.1	13.2	13.2
FMetHb	0.4	0.5	0.5	0.4	0.8	0.0
FIPO ₂ Hb	66.5	91.2	93.4	86.5	85.3	94.0
Valores de Metabolitos						
Gluc	98	151	84	116	140	70
Uric	1.0	1.2	1.0	1.4	2.1	0.5
Valores Corregidos por Temp						
pH T/c	7.378	7.403	7.424	7.412	7.447	
pCO ₂ T/c	53.5	49.0	47.4	47.7	40.8	
pO ₂ T/c	66.1	69.4	76.1	57.0	52.3	
Estado de Oxigenación						
sPO ₂	15.2	16.2	17.7	17.5	17.2	24.00
p50	28.78	30.45	28.60	29.43	28.88	28.00
p50(sic)	27.98	30.30	29.22	29.77	30.23	
Estado Ácido-Base						
sHCO ₃	31.0	30.2	30.7	30.0	28.0	21.0
sHCO ₃ (Pst)	28.6	28.6	29.3	28.4	27.5	
sBase(B)	5.0	4.8	5.6	4.1	3.8	
sBase(Ef)	5.9	5.5	6.2	5.4	4.0	
Anion Gap	-0.5	3.4	2.7	4.4	4.5	7.0
PO ₂ (A-a)	29.6	125.5	149.1	133.1	249.2	
mOsm	275.9	284.7	284.3	285.1	279.3	
FShunt	22.4	23.9	20.7	34.1	39.2	
FShunt(T)	23.4	24.1	20.9	34.1	39.4	
PO ₂ (MFO)(ic)	274	205	198	16	112	

REVISIÓN SOBRE TOXICIDAD PULMONAR ASOCIADO A OXALIPLATINO

Oxaliplatino: Agente alquilante, compuesto platinado 3° generación, forma parte del tratamiento de Quimioterapia en cáncer colorrectal.

- La toxicidad a Oxaliplatino es dependiente de la dosis y la velocidad de infusión.
- Puede haber una toxicidad neurosensorial aguda que puede aparecer durante o poco después de las primeras infusiones.
- Puede haber una neuropatía sensorial acumulativa, con pérdida distal de la sensibilidad y disestesias.
- Puede haber una toxicidad neuromotora que es mucho menos común.
- No son frecuentes las toxicidades pulmonares < 1%.



La toxicidad pulmonar se va a presentar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial de base y con mayor gravedad, por lo que es necesario realizar estudios de función pulmonar al inicio de tratamiento en caso de haber una comorbilidad subyacente y tener un seguimiento estricto.

El mecanismo de acción poco claro aun, Esta toxicidad parece ser que es debida a la depleción de glutatión (molécula antioxidante), hipótesis que surge como extrapolación de un estudio que evidenciaba el daño hepático por afectación perivascular y endotelial con oxaliplatino.

Clínicamente, la tos y la disnea de esfuerzo son los síntomas más constantes, mientras que la fiebre es infrecuente. Los hallazgos radiológicos más frecuentes en la TC de tórax son los infiltrados intersticiales y las áreas en vidrio deslustrado.

Se ha reportado casos en los que el uso de N acetilcisteína podría ser beneficioso.

Desenlace del caso clínico: la paciente falleció por motivo de la insuficiencia respiratoria severa, se le realizó estudio histopatológico el cual evidenció: DAÑO ALVEOLAR DIFUSO, NO SIGNOS DE MALIGNIDAD, por lo

que se concluye que paciente presento TOXICIDAD PULMONAR GRADO 5.

Concluimos señalando que no existe una evidencia clara sobre la toxicidad pulmonar inducida por oxaliplatino más allá de los casos estudiados, que apoyan que no solo es una afectación posible, sino que la gravedad de la misma puede llevar a un desenlace fatal como el caso de nuestra paciente, en lo que influye además un diagnóstico tardío mientras se descartan el resto de opciones hasta llegar al diagnóstico de exclusión. La preexistencia de fibrosis o cualquier otra enfermedad de base predispone a una afectación de mayor gravedad, razón por la cual su indicación en estos pacientes debería realizarse con mucha cautela, y bajo un seguimiento clínico y de imagen estrecho.

BIBLIOGRAFIA:

1. Shimura T, Fuse N, Yoshino T, Minashi T, Tahara M, Doi T, et al. Clinical features of interstitial lung disease induced by standard chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) for colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2010;21:2005–10.
2. Usui K, Katou Y, Furushima K, Tanaka Y, Tanai C, Ishihara T. Interstitial lung disease during chemotherapy combined with oxaliplatin and/or bevacizumab in advanced colorectal cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:98–502.
3. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:460–6.
4. Watkins J, Slade J, Phan A, Eng C, Weissferdt A, Overman M. Fatal diffuse alveolar damage associated with oxaliplatin administration. *Clin Colorectal Cancer.* 2011;10:198–202.
5. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al., Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2343–51.

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS DURANTE LA SECUENCIA DE INTUBACIÓN RÁPIDA EN EL SERVICIO DE EMERGENCIA

M.C Ruby Matilde Valladolid García
Médico Internista del Departamento de Medicina
Crítica del Instituto Regional de Enfermedades

El paciente crítico con criterios de manejo avanzado de la vía aérea, requiere de una rápida, organizada y sistematizada intervención por los profesionales de la salud, a fin de obtener una inmediata compensación ventilatoria y/o oxigenatoria, con una tasa de éxito elevada en la intubación orotraqueal y con el menor riesgo de potenciales complicaciones.

La secuencia de inducción rápida (SIR) es un proceso que se compone de una serie de estrategias no farmacológicas y farmacológicas sistematizadas, puestas en práctica cuando se requiere brindar una intervención de emergencia para intubación orotraqueal en el paciente crítico. Permite la ejecución de acciones y de procesos seguros, controlados y secuenciales para conseguir el aseguramiento de la vía aérea, con el mínimo riesgo de complicaciones. Se define como la administración de un agente sedante-hipnótico y un agente bloqueador neuromuscular (NMBA) en rápida sucesión y con la colocación inmediata de un tubo endotraqueal antes de la ventilación asistida. La SIR está indicado para: reducir el riesgo de aspiración en pacientes en riesgo (p. ej., aquellos con estómago lleno, íleo u obstrucción intestinal, enfermedad por reflujo gastroesofágico y aumento presión intraabdominal) y, optimizar las condiciones de intubación para reducir la tasa de aparición de vías respiratorias difíciles o fallidas, colocación de tubos esofágicos y complicaciones.

Para la puesta en práctica de una óptima SIR, es fundamental que el personal de salud que brinda atenciones a pacientes críticos en los servicios de Emergencia, cuenten con el conocimiento que les permita identificar precozmente al paciente con prioridad I requirente de soporte avanzado de la vía aérea, con las destrezas para aplicar la técnica de intubación orotraqueal, y con las habilidades blandas adecuadas para el manejo de un caso crítico con la calma y rapidez requerida. El conocimiento de una SIR, implica una serie de toma de decisiones, las mismas que siguen un orden establecido; sin embargo, el conocimiento clínico del profesional de la salud debe permitirle decidir los fármacos a utilizar durante SIR individualizando el escenario clínicos que presenta el paciente requirente del abordaje rápido

de la vía aérea, la presencia o no de un estado de choque acompañante, el riesgo de broncoaspiración, la presencia de deterioro neurológico, broncoespasmo, entre otros; así mismo, es fundamental el pleno conocimiento de la farmacocinética, farmacodinamia y biodisponibilidad de los medicamentos empleados.

El proceso de SIR esta compuesto por 7 pasos, (figura N° 1), siendo el Paso 1: Planificación y preparación, paso 2: Preoxigenación, paso 3: Premedicación, paso 4: Sedación (inducción) con parálisis neuromuscular, paso 5: Protección y posición del paciente, paso 6: Comprobación del tubo endotraqueal o dispositivo avanzado de la vía aérea, paso 7: Manejo postintubación. Los 7 pasos se pueden modificar acorde a las características del paciente, su situación clínica y estado hemodinámico existente (figura N° 2).

Al ser el objetivo de la presente revisión optimizar las estrategias farmacológicas para la SIR en el servicio de Emergencia, se procede a presentar el paso 3: Premedicación y el paso 4: Sedación (inducción) con parálisis neuromuscular; siendo importante señalar que, en los distintos escenarios críticos, es fundamental un trabajo en equipo para así ofrecer un mayor beneficio al paciente y disminuir el riesgo de complicaciones.



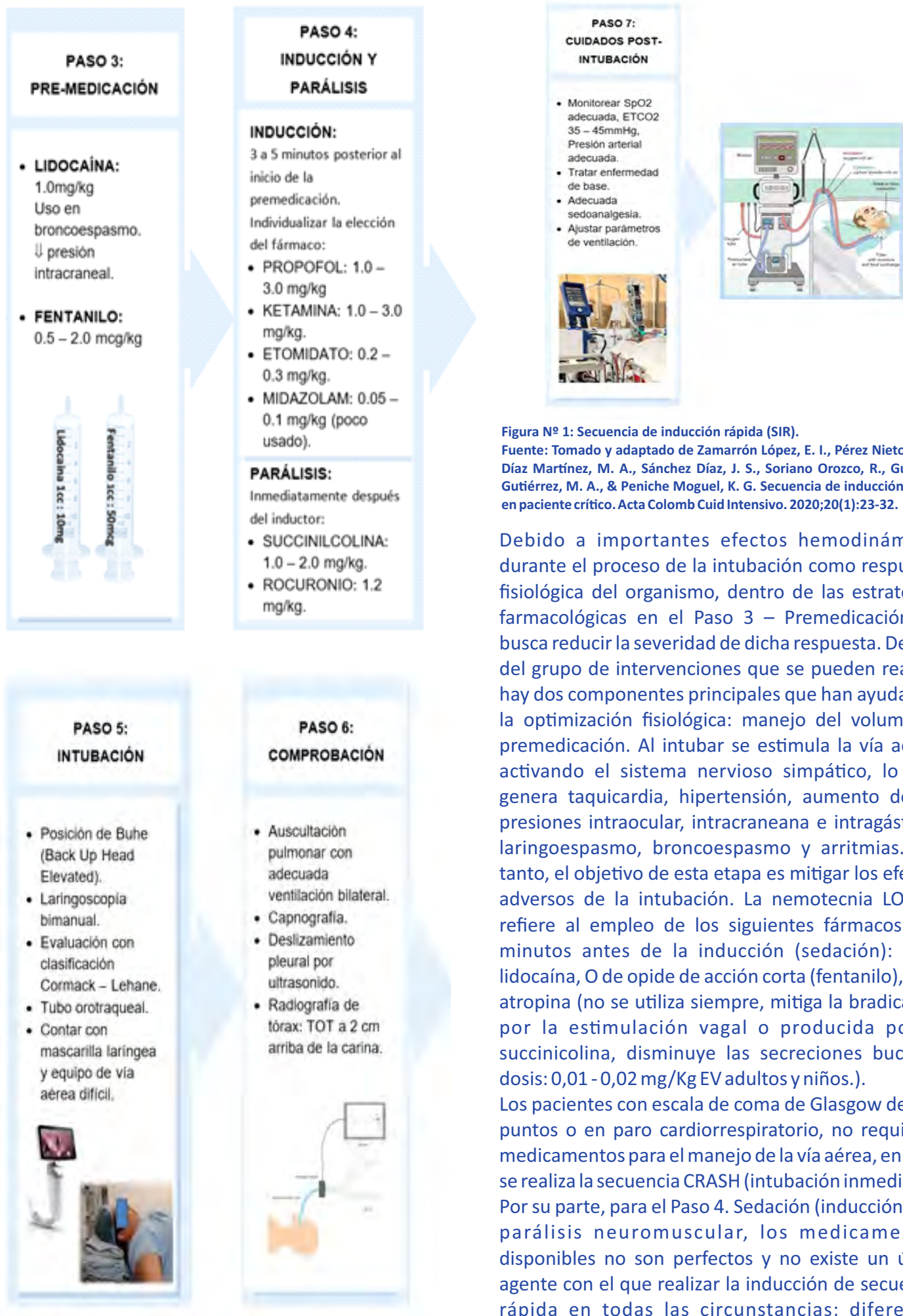


Figura N° 1: Secuencia de inducción rápida (SIR).

Fuente: Tomado y adaptado de Zamarrón López, E. I., Pérez Nieto, O. R., Díaz Martínez, M. A., Sánchez Díaz, J. S., Soriano Orozco, R., Guerrero Gutiérrez, M. A., & Peniche Moguel, K. G. Secuencia de inducción rápida en paciente crítico. Acta Colomb Cuid Intensivo. 2020;20(1):23-32.

Debido a importantes efectos hemodinámicos durante el proceso de la intubación como respuesta fisiológica del organismo, dentro de las estrategias farmacológicas en el Paso 3 – Premedicación, se busca reducir la severidad de dicha respuesta. Dentro del grupo de intervenciones que se pueden realizar hay dos componentes principales que han ayudado a la optimización fisiológica: manejo del volumen y premedicación. Al intubar se estimula la vía aérea, activando el sistema nervioso simpático, lo cual genera taquicardia, hipertensión, aumento de las presiones intraocular, intracraneana e intragástrica, laringoespasmos, broncoespasmo y arritmias. Por tanto, el objetivo de esta etapa es mitigar los efectos adversos de la intubación. La nemotecnia LOA se refiere al empleo de los siguientes fármacos tres minutos antes de la inducción (sedación): L de lidocaína, O de opioide de acción corta (fentanilo), A de atropina (no se utiliza siempre, mitiga la bradicardia por la estimulación vagal o producida por la succinilcolina, disminuye las secreciones bucales; dosis: 0,01 - 0,02 mg/Kg EV adultos y niños.).

Los pacientes con escala de coma de Glasgow de tres puntos o en paro cardiorrespiratorio, no requieren medicamentos para el manejo de la vía aérea, en ellos se realiza la secuencia CRASH (intubación inmediata). Por su parte, para el Paso 4. Sedación (inducción) con parálisis neuromuscular, los medicamentos disponibles no son perfectos y no existe un único agente con el que realizar la inducción de secuencia rápida en todas las circunstancias; diferentes

combinaciones confieren distintos beneficios. La elección de los fármacos utilizados debe adaptarse al escenario clínico en cuestión, y en muchas situaciones agudas en las que la inestabilidad cardiovascular es un problema importante, se decide la dosis necesaria de un agente de inducción convencional, evitando sus efectos hipotensores. En este contexto se suele hacer referencia al concepto de “inducción de secuencia rápida modificada”, por ejemplo, se suele utilizar una combinación de ketamina, fentanilo y rocuronio.

La Secuencia de Intubación Rápida se puede utilizar como técnica que salva vidas para asegurar la vía aérea en situaciones de emergencia. Es un procedimiento de alto riesgo que requiere una reflexión y una planificación cuidadosa, conocimiento de la técnica de intubación orotraqueal y de la farmacología de los medicamentos empleados, con la finalidad de un abordaje rápido de la vía aérea minimizando el riesgo de broncoaspiración y protegiendo la oxigenación.

Bibliografía:

1. Zamarrón López, E. I., Pérez Nieto, O. R., Díaz Martínez, M. A., Sánchez Díaz, J. S., Soriano Orozco, R., Guerrero Gutiérrez, M. A., & Peniche Moguel, K. G. Secuencia de inducción rápida en paciente crítico. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020;20(1):23-32
2. Engstrom K, Brown CS, Mattson AE, Lyons N, Rech MA. Pharmacotherapy optimization for rapid sequence intubation in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2023 Aug; 70:19-29.
3. Hampton JP, Hommer K, Musselman M, Bilhimer M. Rapid sequence intubation and the role of the emergency medicine pharmacist: 2022 update. *Am J Health Syst Pharm*. 2023 Feb 15;80(4):182-195.
4. Martínez, V., Zamudio, M., & Aristizábal, M. (2023). Secuencia rápida de inducción e intubación: una revisión narrativa. *Latreia*, 36(4), 507-524. Recuperado el 29 de noviembre de 2023, de <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/articledownload/350117/20812558/289521>
5. Collins J, O'Sullivan EP. Rapid sequence induction and intubation. *BJA Educ*. 2022 Dec; 22(12):484-490.
6. Acquistio NM, Mosier JM, Bittner EA, Patanwala AE, Hirsch KG, Hargwood P, Oropello JM, Bodkin RP, Groth CM, Kaucher KA, Slampak-Cindric AA, Manno EM, Mayer SA, Peterson LN, Fulmer J, Galton C, Bleck TP, Chase K, Heffner AC, Gunnerson KJ, Boling B, Murray MJ. Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines for Rapid Sequence Intubation in the

Critically Ill Adult Patient. *Crit Care Med*. 2023 Oct 1;51(10):1411-1430.

7. Driver BE, Klein LR, Prekker ME, Cole JB, Satpathy R, Kartha G, Robinson A, Miner JR, Reardon RF. Drug Order in Rapid Sequence Intubation. *Acad Emerg Med*. 2019 Sep;26(9):1014-1021.

8. Driver BE, Trent SA, Prekker ME, Reardon RF, Brown CA 3rd. Sedative Dose for Rapid Sequence Intubation and Postintubation Hypotension: Is There an Association? *Ann Emerg Med*. 2023 Oct;82(4):417-424.

9. Avery P, Morton S, Raitt J, Lossius HM, Lockey D. Rapid sequence induction: where did the consensus go? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2021 May 13;29(1):64.

10. Faine BA, Carroll E, Sharma A, Mohr N. Rapid Sequence Intubation, is it Time to Find an Alternative Induction Agent? A Narrative Review. *J Pharm Pract*. 2023 Aug 18:8971900231197501.

11. Klucka J, Kosinova M, Zacharowski K, De Hert S, Kratochvil M, Toukalkova M, Stoudek R, Zelinkova H, Stourac P. Rapid sequence induction: An international survey. *Eur J Anaesthesiol*. 2020 Jun;37(6):435-442.

12. Charlesworth M, El-Boghdady K. Time for consensus on rapid sequence intubation? *Anaesthesia*. 2020 Mar;75(3):298-300.

13. Grant S, Pellatt RA, Shirran M, Sweeny AL, Perez SR, Khan F, Keijzers G. Safety of rapid sequence intubation in an emergency training network. *Emerg Med Australas*. 2021 Oct;33(5):857-867.

14. Alfaro HK, Durán MP, Villalobos VEE. Fármacos inductores y paralizantes Una actualización en secuencia rápida de intubación. *Revista Médica Sinergia*. 2022;7(03).

ESTADÍSTICAS DE LAS NOTIFICACIONES DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA REALIZADAS POR LOS PROFESIONALES DE SALUD DE IREN NORTE EN EL AÑO 2022

Kelly Ibañez Vega

Química Farmacéutica, asistente del Departamento de Farmacia del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte

FIGURA 1: DISTRIBUCIÓN POR SEXO DE PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN IREN NORTE EN EL AÑO 2023

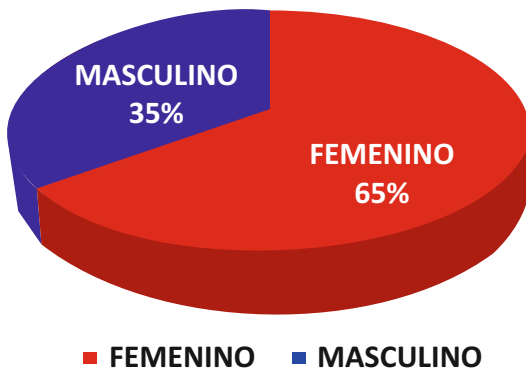


FIGURA 2: DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN IREN NORTE EN EL AÑO 2023

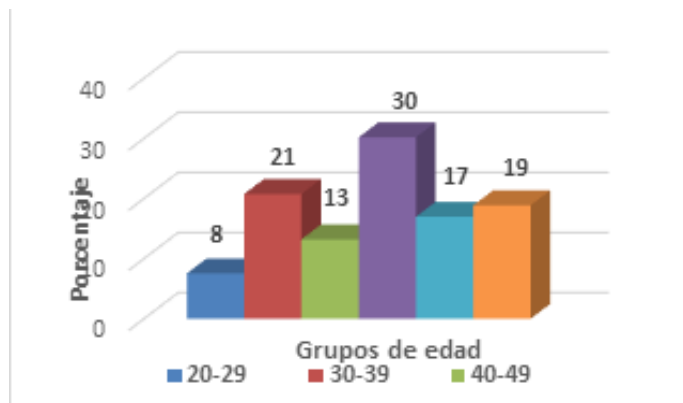


FIGURA 3: DISTRIBUCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS SEGÚN GRAVEDAD EN IREN NORTE EN EL AÑO 2023.

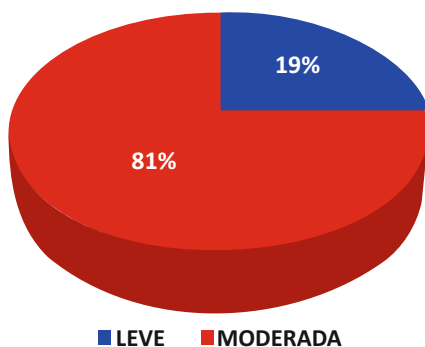


TABLA 1: DISTRIBUCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS, SEGÚN MEDICAMENTO, EN PACIENTES DE IREN NORTE EN EL AÑO 2023

MEDICAMENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
PACITAXEL	7	9.2
BUPRENORFINA	7	9.2
DOXORRUBICINA	6	7.9
CICLOFOSFAMIDA	6	7.9
CARBOPLATINO	5	6.6
CISPLATINO	4	5.3
ETOPOSIDO	3	3.9
DOCETAXEL	3	3.9
MORFINA	3	3.9
RITUXIMAB	3	3.9
TRAMADOL	3	3.9
PIPERACILINA/ TAZOBACTAM	2	2.6
MEROPENEM	2	2.6
OXALIPLATINO	2	2.6
CEFTRIAXONA	2	2.6
HALOPERIDOL	2	2.6
BORTEZOMIB	2	2.6
BLEOMICINA	1	1.3
VINBLASTINA	1	1.3
DACARBAZINA	1	1.3
GEMCITABINA	1	1.3
CITARABINA	1	1.3
VINCISTINA	1	1.3
IOHEXOL	1	1.3
FITOMENADIONA	1	1.3
VANCOMICINA	1	1.3
RANITIDINA	1	1.3
TAPENTADOL	1	1.3
CEFALEXINA	1	1.3
IFOSFAMIDA	1	1.3
FILGRASTIM	1	1.3
TOTAL	76	100.0

TABLA 2: DISTRIBUCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS, SEGÚN MANIFESTACIÓN CLÍNICA, EN PACIENTES DE IREN NORTE AÑO 2023.

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DISNEA	13	13.3
EXANTEMA ALÉRGICO	12	12.2
NÁUSEA / VÓMITOS	12	12.2
RUBEFACCIÓN	7	7.1
NEUTROPENIA FANUCITARIA	5	5.1
NEUTROPENIA NEUTRÓFILA	4	4.1
FEBRIL	4	4.1
DIARREA	4	4.1
OPRESIÓN TORÁCICA	4	4.1
TOS	4	4.1
DOLOR ABDOMINAL	4	4.1
DOLOR MUSCULAR	4	4.1
PLAQUETOPENIA	3	3.1
ASTENIA	2	2.0
MUCOSITIS	2	2.0
ANEMIA	2	2.0
ALUCINACIONES/CONFUSIÓN	2	2.0
CEFALEA	2	2.0
DISARTRIA	2	2.0
PALPITACIONES	2	2.0
HIPERHIDROSIS	1	1.0
HORMIGUEO EN PIEL	1	1.0
ANSIEDAD	1	1.0
INSOMNIO	1	1.0
HIPO TENSION	1	1.0
FOTOPSIAS	1	1.0
ANGIOEDEMA	1	1.0
FRACTURA	1	1.0
TOTAL	98	100.0

TABLA 3: INCIDENTES ADVERSOS A DISPOSITIVOS MÉDICOS (IADM) REPORTADOS EN IREN NORTE EN EL AÑO 2023

DISPOSITIVO	FABRICANTE	LOTE	IADM
AGUJA PARA BIOPSIA DE TEJIDOS BLANDOS SEMIAUTOMÁTICA 16 g x 150 mm	MEDAX MEDICAL DEVICES (ITALIA) TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO: AMERICAN INTECH	06239-19	Al paciente se le realiza punciones con la aguja causando dolor/molestia, sin poder obtener la muestra
AGUJA PARA BIOPSIA DE TEJIDOS BLANDOS SEMIAUTOMÁTICA 16 g x 150 mm	MEDAX MEDICAL DEVICES (ITALIA) TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO: AMERICAN INTECH	06239-19	Al paciente se le realiza punciones con la aguja causando dolor/molestia, sin poder obtener la muestra
AGUJA PARA BIOPSIA DE TEJIDOS BLANDOS SEMIAUTOMÁTICA 16 g x 150 mm	MEDAX MEDICAL DEVICES (ITALIA) TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO: AMERICAN INTECH	06239-19	Al paciente se le realiza punciones con la aguja causando dolor/molestia, sin poder obtener la muestra
AGUJA PARA BIOPSIA DE TEJIDOS BLANDOS SEMIAUTOMÁTICA 16 g x 150 mm	MEDAX MEDICAL DEVICES (ITALIA) TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO: AMERICAN INTECH	06239-19	Al paciente se le realiza punciones con la aguja causando dolor/molestia, sin poder obtener la muestra
AGUJA DE BIOPSIA SEMIAUTOMÁTICA 14 g x 15 mm (TRUCUT)	MEDAX MEDICAL DEVICES (ITALIA) TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO: AMERICAN INTECH	06516-22	Al paciente se le realiza punciones con la aguja causando dolor/molestia, sin poder obtener la muestra
CATETER VENOSO CENTRAL 7 Fr 3 lumen	TELEFLEX MEDICAL (MEXICO) TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO: GLOBAL SUPPLY SAC	14F21F0081	Causa dolor/molestia al paciente intentando ingresar la gula en el acceso intraclavicular
CATETER VENOSO CENTRAL 7 Fr 3 lumen	TELEFLEX MEDICAL (MEXICO) TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO: GLOBAL SUPPLY SAC	14F21F0081	Causa dolor/molestia al paciente intentando ingresar la gula en el acceso intraclavicular
DISPOSITIVO EN Y N° 22 alita subcutánea	BIOCIV (CHINA) TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO: MULTIMEDICAL SUPPLIES SAC	2201057	causa dolor intenso al paciente durante el procedimiento
DISPOSITIVO EN Y N° 22 alita subcutánea	BIOCIV (CHINA) TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO: MULTIMEDICAL SUPPLIES SAC	2201057	causa dolor intenso al paciente durante el procedimiento
AGUJA HUBERT N° 20 x 25 mm	Perfect Medical Industria (VIETNAM) TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO: ANIECI IMPORTACIONES	221680	causa dolor intenso al paciente durante el procedimiento

Conclusiones

Durante el año 2022, se realizaron 57 notificaciones de reacciones adversas a medicamentos, en la Figura 1 se aprecia que la mayor cantidad de pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos fueron del sexo femenino (65%).

La Figura 2 nos indica que los pacientes en el rango de 50 a 59 años son los que presentaron la mayor cantidad de reacciones adversas a medicamentos (30 %) seguidos por el grupo de 30 a 39 años (21%) y el grupo con menor incidencia estuvo en el grupo de 20 a 29 años (8%).

La Figura 3 muestra que la gravedad de las reacciones adversas a medicamentos fue en su mayoría moderada (81%) por haber necesitado tratamiento farmacológico; el 19% de las RAM fueron leves y no hubo ninguna grave.

La Tabla 1 muestra que paclitaxel y buprenorfina fueron los medicamentos que más reacciones adversas causaron en los pacientes (9.2 %), seguidos de doxorubicina y ciclofosfamida (ambos con 7.9%).

La Tabla 2 muestra que la manifestación clínica predominante en los pacientes con reacciones adversas a medicamentos fue disnea (13.3%), seguido de exantema alérgico, náuseas y vómitos.

Respecto a las actividades de Tecnovigilancia, se recibieron un total de 10 notificaciones de incidentes adversos a dispositivos médicos (tabla 3), en todos los casos los dispositivos causaron dolor en los pacientes durante los procedimientos. Los reportes y evaluación de causalidad fueron presentados ante la autoridad regional de La Libertad. Así mismo, por sospechas de problemas de calidad, el Almacén de medicamentos de IREN NORTE notificó a los proveedores de dichos productos.

La data presentada demuestra que el personal de salud se encuentra comprometido con la prevención, detección, registro, notificación y evaluación de las RAMS y de los IADM (incidentes adversos a dispositivos médicos). Se les invita a seguir promoviendo la seguridad del medicamento y dispositivos médicos a través de la Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, todo para el beneficio de los pacientes de IREN NORTE.

Sede Institucional IREN NORTE:
Carretera Panamericana Norte Km. 558 - Moche
Teléf: 044 253161 - Anexo Departamento de Farmacia: 145
www.irennorte.gob.pe

Diseño y diagramación de Boletín Informativo:
Oficina de Imagen Institucional - IREN NORTE